

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 39/395	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/03826 (43) Date de publication internationale: 9 février 1995 (09.02.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00955 (22) Date de dépôt international: 28 juillet 1994 (28.07.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/09416 30 juillet 1993 (30.07.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PASTEUR MERIEUX SÉRUMS ET VACCINS [FR/FR]; 58, avenue Leclerc, F-69007 Lyon (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GRANDGEORGE, Michel, Gaston, Joseph [FR/FR]; 12, rue du Recret, F-69670 Vaugneray (FR). GATTEL, Paule, Annic [FR/FR]; 99, route de Strasbourg, F-69300 Caluire (FR). MAKULA, Marie-France, Marguerite, Andrée [FR/FR]; 18D, rue de Tourvielle, F-69005 Lyon (FR). (74) Mandataires: BERNASCONI, Jean etc.; Cabinet Bernasconi et Vigier, 13, boulevard des Batignolles, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: STABILISED IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS AND METHOD FOR PREPARING SAME (54) Titre: PREPARATIONS D'IMMUNOGLOBULINES STABILISEES ET PROCEDE POUR LEUR PREPARATION (57) Abstract <p>Substantially albumin-free human or animal and particularly polyclonal immunoglobulin preparations including a non-ionic surfactant in a concentration no higher than 0.1 g/l as a liquid preservative stabilising agent.</p> (57) Abrégé <p>Préparations d'immunoglobulines humaines ou animales, en particulier polyclonales, qui comprennent, à titre de stabilisant de conservation sous forme liquide, un tensioactif non ionique en concentration inférieure ou égale à 0,1 g/l et qui sont essentiellement dépourvues d'albumine.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Préparations d'immunoglobulines stabilisées et
procédé pour leur préparation

5 La présente invention a trait à des préparations d'immunoglobulines (Ig) humaines ou animales, en particulier immunoglobulines polyclonales sanguines. La présente invention a également trait à un procédé de stabilisation des immunoglobulines.

10 Les immunoglobulines sont largement utilisées dans la prophylaxie et la thérapeutique. Leur mode d'administration par voie intraveineuse nécessite de réduire au maximum leur activité anticomplémentaire qui peut résulter d'une dénaturation des Ig conduisant
15 notamment à la formation d'agréats et de polymères.

 Ainsi, la norme européenne publiée dans Pharmeuropa (3 (4), décembre 1991, 259-268) exige que les solutions d'immunoglobulines pour administration intraveineuse aient des taux d'agréats et de polymères
20 inférieurs ou égaux à 3 % des protéines totales et une activité anticomplémentaire inférieure ou égale à 1 unité CH 50 par mg d'Ig. La formation d'agréats n'intervient pas seulement au cours de la préparation des solutions d'immunoglobulines, mais aussi au cours de leur
25 conservation sous forme liquide, notamment lors de leurs manipulations. En effet, les immunoglobulines ont tendance à se dénaturer aux interfaces liquide/gaz et liquide/solide, ce qui se traduit par une augmentation de l'activité anticomplémentaire par formation d'agréats
30 solubles ou insolubles.

 La demande de brevet français FR-A-2 301 266 propose un procédé de préparation de gamma-globulines injectables par voie intraveineuse. La mise sous forme pharmaceutique comprend la dissolution des gamma-

globulines dans une solution aqueuse tamponnée et contenant du glycolle et de l'albumine.

En outre, pour empêcher ou réduire toute dénaturation de surface (aux interfaces liquide/air ou liquide/solide), cette demande propose d'ajouter à la
5 préparation pharmaceutique obtenue un agent tensio-actif non ionique. A titre d'agent tensio-actif, cette demande propose les Tweens ou le Pluronic 68. Dans le seul mode de réalisation décrit, cette demande préconise
10 l'utilisation de Tween 80 à une concentration de 0,1 % c'est-à-dire de 1 g/l. En conséquence, la mise sous forme pharmaceutique des gamma-globulines passerait par l'utilisation combinée de glycolle, d'albumine et de tensio-actif non-ionique à une concentration de l'ordre
15 de 1 g/l.

La demande de brevet européen EP-A 448 075 décrit un procédé de préparation d'Ig intraveineuse avec filtration sur membrane, dans lequel on cherche à empêcher la dénaturation des Ig lors de la filtration à
20 l'aide d'un stabilisant tensio-actif, qui peut être un tensio-actif non ionique tel que le Pluronic. Le taux de stabilisant recommandé est compris entre 0,5 et 50 g/l. Il en résulte que le produit final contient le tensio-actif à un taux très élevé.

25 H.L. Levine et al. (J. of Parenteral Science and Technology, volume 45 (3) mai-juin 1991, pages 160 à 165) rapportent une étude sur les effets protecteurs des tensio-actifs non ioniques contre la dénaturation de surface de solutions d'anticorps monoclonaux faiblement
30 concentrées dans un test d'agitation. Les auteurs rapportent une concentration efficace de l'ordre de 0,1 %, c'est-à-dire correspondant à 1 g/l. Aucune protection n'est par contre obtenue avec une concentration de 0,1 g/l.

Or il est établi qu'à ces concentrations élevées, ces agents tensio-actifs présentent des inconvénients sérieux en cas d'injection intraveineuse.

Ainsi, le brevet US-A-4 439 421 recommande de ne pas utiliser les tensio-actifs non ioniques tels que décrits notamment dans le brevet US-A-4 093 606 correspondant à la demande de brevet français ci-dessus, pour un problème d'innocuité vis-à-vis des cellules sanguines. Cela confirme les observations de J.C. KRANTZ et al. (J. Pharmacol Exp. Ther. 93, pages 188 à 195, 1948) sur le pouvoir hémolytique du Tween 20 à la concentration de 1 g/l. Le brevet US précité propose de stabiliser les solutions d'Ig en vue de leur lyophilisation en combinant plusieurs types de stabilisants, macromolécules, protéines et polyols de bas poids moléculaire. Le polyéthylène glycol est préféré en liaison avec de l'albumine humaine et du glucose.

Il est en effet connu que l'albumine agit comme un stabilisant efficace pour les immunoglobulines.

Mais dans le contexte médical actuel, on cherche à éviter autant que faire se peut l'utilisation de substances d'origine humaine ou animale, qui présentent un risque de contamination virale.

La demanderesse a maintenant découvert de façon surprenante qu'il était possible de préparer des solutions d'immunoglobulines stabilisées sous forme liquide à l'aide d'un tensio-actif non ionique en très faible concentration, tout en se passant des stabilisants habituels tels que l'albumine.

La présente invention a donc pour objet des préparations d'immunoglobulines humaines ou animales, en particulier polyclonales, et notamment IgG polyclonales, qui comprennent, à titre de stabilisant de conservation sous forme liquide, un tensio-actif non ionique en concentration inférieure ou égale à 0,1 g/l et qui sont

essentiellement dépourvues d'albumine. Par
essentiellement dépourvues d'albumine, il faut comprendre
qu'aucune trace d'albumine n'est détectée par la méthode
de référence Pharmeuropa en électrophorèse sur acétate de
5 cellulose , ce qui correspond à une quantité d'albumine
inférieure à 1% des IgG.

De préférence, la concentration en tensio-actif
non ionique est comprise entre 0,02 et 0,05 g/l environ
et est de préférence de l'ordre de 0,025 g/l.

10 De préférence, les préparations selon l'invention
comprennent entre 30 et 120 g/l d'immunoglobulines.

Le tensio-actif non-ionique est choisi de
préférence dans le groupe consistant en monooléate de
sorbitanne polyoxyéthylène (20), éther octylphénylique du
15 décaéthylène-glycol, monolaurate de sorbitanne
polyoxyéthylène (20), copolymère mixte
polyoxyéthylène/polyoxypropylène et polyoxyéthylène et
Laurate de polyéthylène glycol 600.

Comme cela est d'usage, les préparations selon
20 l'invention peuvent aussi comprendre un stabilisant de
lyophilisation usuel tel que le saccharose, notamment en
concentration de l'ordre de 50 à 100 g/l.

Les préparations d'immunoglobulines selon
l'invention ont également de préférence les
25 caractéristiques préconisées par les normes en vigueur,
tel que pH compris entre 4,0 et 7,4, osmolalité
supérieure à 280 mosmol/kg par l'addition de solutés
osmotiquement actifs, tels que des sels minéraux (tel que
NaCl) ou des sucres (tel que glucose, saccharose,
30 maltose) ou des sucres-alcools (tels que mannitol,
sorbitol) ou des acides aminés (tel que glycocolle).

Les préparations obtenues répondent aux critères
de sécurité d'emploi particuliers aux solutions d'Ig pour
administration intraveineuse, à savoir stérilité
35 bactérienne et fongique, apyrogénicité, taux réduit

d'agrégats et de polymères et activité anticomplémentaire réduite.

Les immunoglobulines présentes dans la préparation peuvent être obtenues à partir de plasma, de
5 sérum ou de placenta par les méthodes classiques de fractionnement des protéines, complétées le cas échéant par des traitements spécifiques visant à réduire le taux d'agrégats et de polymères et/ou à réduire l'activité anticomplémentaire de la préparation (par exemple
10 traitement modéré à la pepsine ou à la plasmine, traitement dissociant à pH acide, modification chimique par réduction et/ou alkylation ou précipitation des agrégats et polymères par le PEG).

Les préparations selon l'invention peuvent être
15 des solutions prêtes à l'emploi, donc conservées sous forme liquide, ou être des solutions obtenues extemporanément par dissolution d'un concentré lyophilisé.

La présente invention a également trait à un
20 procédé de stabilisation des préparations d'immunoglobulines humaines ou animales, polyclonales, dans lequel on ajoute à la préparation un stabilisant de conservation sous forme liquide qui est un tensio-actif non ionique de façon à obtenir une concentration
25 inférieure ou égale à 0,1 g/l dans la préparation finale. De préférence, le tensio-actif non ionique est ajouté en concentration comprise entre 0,02 et 0,05 g/l environ et de préférence de l'ordre de 0,025 g/l. Le tensio-actif non ionique est choisi parmi ceux indiqués plus haut.
30 L'agent tensio-actif est avantageusement ajouté juste avant le conditionnement final en flacons, mais il peut également être ajouté à un stade antérieur du procédé d'extraction et de purification des Ig.

L'invention va être maintenant décrite plus en détail à l'aide d'essais réalisés avec des préparations d'immunoglobulines selon l'invention.

On a simulé des conditions sévères de manipulation de flacons d'Ig intraveineuse à l'aide d'un test d'agitation. Des flacons de verre borosilicate de type I de 50 ml sont remplis aseptiquement avec 20 ml d'une solution stérile d'Ig à 50 g/l. Les flacons sont agités à température ambiante de 20°C pendant 1 ou 2 h sur un agitateur de type oscillant/alternatif réglé pour 80 oscillations horizontales par minute.

L'activité anticomplémentaire (ACA) de la solution est mesurée selon le test décrit dans "Pharmeuropa" (supra).

Essai 1 : effet protecteur du Tween 80

Composition de la solution d'Ig intraveineuse :

Ig = 50 g/l

Saccharose = 100 g/l

NaCl = 1 g/l

pH = 4,3

Concentration variable de Tween 80 : de 0 à 100 mg/l

Tableau 1 :

	Tween 80 (mg/l)			
	0	10	25	100
* ACA avant agitation	0,34	0,35	0,35	0,36
* ACA après agitation 2h	>1,19	1,19	0,75	0,38

* CH 50/mg Ig

Résultat : Une protection nette s'observe dès 25 mg/l. Elle est quasiment totale avec 100 mg/l de tensio-actif.

Essai 2 : effet protecteur de Triton X 100

Idem essai 1, mais avec du Triton X 100 au lieu du Tween 80 comme tensio-actif

Tableau 2 :

	Triton X 100 (mg/l)			
	0	25	50	100
* AcA avant agitation	0,37	0,36	0,36	0,31
* AcA après agitation 2h	0,50	0,34	0,36	0,19

* CH 50/mg Ig

Résultat : Une protection totale est obtenue avec la plus faible concentration essayée, 25 mg/l.

Essai 3 : effet protecteur du Tween 80

Idem essai 1, mais avec une agitation de 1 h au lieu de 2h.

Tableau 3 :

	Tween 80 (mg/l)	
	0	25
* AcA avant agitation	0,41	0,33
* AcA après agitation 1 h	0,70	0,27

* CH 50/mg Ig

Résultat : Dans cet essai moins sévère, la concentration de 25 mg/l de Tween suffit à protéger totalement l'Ig.

Essai 4 : effet protecteur de l'albumine

Idem essai 1, mais utilisation d'albumine humaine au lieu de Tween 80 comme protecteur.

Tableau 4 :

		Albumine (mg/l)			
		0	100	1000	10.000
	* AcA avant agitation	0,34	0,36	0,26	0,29
5	* AcA après agitation 2h	1,24	0,64	0,27	0,28

* CH 50/mg Ig

Résultat : L'albumine exerce un effet protecteur
10 sur l'Ig à partir d'une concentration comprise entre 100
et 1000 mg/l.

Tensio-actifs non ioniques préférés :

- 15 - Tween 80 (ester oléique du sorbitanne polyoxyéthylène
fabriqué par Atlas).
- Triton X 100 (éther octyl-phénylique du polyoxyéthylène
fabriqué par Rohm et Haas).
- Tween 20 (ester laurique du sorbitanne polyoxyéthylène)
- 20 - Pluronic F 68 (copolymère de polyoxyéthylène et de
polyoxypropylène fabriqué par Ugine Kuhlmann).
- Laurate de polyéthylène glycol 600 (fabriqué par
Gattefossé).

Le Tween 80 est préféré du fait de son absence de
toxicité et de son emploi en formulation pharmaceutique
25 ou alimentaire bien documenté (Voir l'ouvrage "Non Ionic
Surfactants" M. Schick éd. Marcel Dekker NY, 1967, 28,
923-970).

30

35

REVENDEICATIONS

5 1. Préparations d'immunoglobulines humaines ou animales, en particulier polyclonales, qui comprennent, à titre de stabilisant de conservation sous forme liquide, un tensio-actif non ionique en concentration inférieure ou égale à 0,1 g/l et qui sont essentiellement dépourvues d'albumine.

10 2. Préparations selon la revendication 1, caractérisées en ce que la concentration en tensio-actif non-ionique est comprise entre 0,02 et 0,05 g/l environ, de préférence 0,025 g/l environ.

3. Préparations selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce qu'elles comprennent entre 30 et 120 g/l d'immunoglobulines.

15 4. Préparations selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le tensio-actif non ionique est choisi dans le groupe consistant en monooléate de sorbitanne polyoxyéthylène (20), éther octylphénylique du décaéthylène-glycol, monolaurate de sorbitanne polyoxyéthylène (20), copolymère mixte polyoxyéthylène/polyoxypropylène et polyoxyéthylène et Laurate de polyéthylène glycol 600.

25 5. Préparations selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce qu'elles comprennent en outre un stabilisant de lyophilisation.

30 6. Procédé de stabilisation des préparations d'immunoglobulines polyclonales, dans lequel on ajoute à la préparation un stabilisant de conservation sous forme liquide qui est un tensio-actif non ionique de façon à obtenir une concentration inférieure ou égale à 0,1 g/l dans la préparation finale.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 5, no. 41 (C-047) 18 March 1981 & JP,A,55 164 630 (GREEN CROSS CORP) 22 December 1980 see abstract	1-6
X	EP,A,0 448 075 (MITSUBISHI RAYON CO.,LTD) 25 September 1991 cited in the application see column 5, line 45 - column 6, line 16 see column 8, line 33 - line 40 --- -/-	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 1994

Date of mailing of the international search report

29 -11- 1994

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sitch, W

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF PARENTERAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, vol.45, no.3, 1991, PHILADELPHIA, PA, USA pages 160 - 165 LEVINE ET AL 'THE USE OF SURFACE TENSION MEASUREMENTS IN THE DESIGN OF ANTIBODY-BASED PRODUCT FORMULATIONS' cited in the application	1-4,6
Y	see the whole document cited in the application ----	5
Y	WO,A,89 11297 (CENTOCOR, INC.) 30 November 1989 see claims 1-21 ----	5
Y	DE,A,32 08 523 (LABORATORIOS LANDERLAN, S.A.) 5 May 1983 see claims 1-10 -----	5
A		1-4,6

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0448075	25-09-91	JP-A- 3271234 US-A- 5219999	03-12-91 15-06-93
WO-A-8911297	30-11-89	DE-T- 68908175 EP-A,B 0417193 JP-T- 3504605	03-03-94 20-03-91 09-10-91
DE-A-3208523	05-05-83	JP-A- 57206625	18-12-82

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K39/395

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 5, no. 41 (C-047) 18 Mars 1981 & JP,A,55 164 630 (GREEN CROSS CORP) 22 Décembre 1980 voir abrégé ---	1-6
X	EP,A,0 448 075 (MITSUBISHI RAYON CO.,LTD) 25 Septembre 1991 cité dans la demande voir colonne 5, ligne 45 - colonne 6, ligne 16 voir colonne 8, ligne 33 - ligne 40 --- -/--	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 Novembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29 -11- 1994

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Sitch, W

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF PARENTERAL SCIENCE AND TECHNOLOGY, vol.45, no.3, 1991, PHILADELPHIA, PA, USA pages 160 - 165 LEVINE ET AL 'THE USE OF SURFACE TENSION MEASUREMENTS IN THE DESIGN OF ANTIBODY-BASED PRODUCT FORMULATIONS' cité dans la demande	1-4,6
Y	voir le document en entier cité dans la demande	5
Y	WO,A,89 11297 (CENTOCOR, INC.) 30 Novembre 1989 voir revendications 1-21	5
Y	DE,A,32 08 523 (LABORATORIOS LANDERLAN, S.A.) 5 Mai 1983	5
A	voir revendications 1-10	1-4,6

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0448075	25-09-91	JP-A- 3271234 US-A- 5219999	03-12-91 15-06-93
WO-A-8911297	30-11-89	DE-T- 68908175 EP-A,B 0417193 JP-T- 3504605	03-03-94 20-03-91 09-10-91
DE-A-3208523	05-05-83	JP-A- 57206625	18-12-82